

公開特許公報 (A)

昭57-167919

Splnt. Cl.¹
A 61 K 31/725識別記号
ACL庁内整理番号
6675-4C公開 昭和57年(1982)10月16日
発明の数 1
審査請求 未請求

(全 4 頁)

⑤腹腔内癒着防止剤

川崎市高津区菅生2095聖マリア
ンナ医科大学内

①特 願 昭56-52639

②発 明 者 鈴木直文

②出 願 昭56(1981)4月7日

川崎市高津区菅生2095聖マリア
ンナ医科大学内特許法第30条第1項適用 昭和56年2月25日
発行「日本外科学会雑誌第81回日本外科学会
総会号日程・抄録」臨時増刊号に発表

②発 明 者 徳川英雄

②発 明 者 大平博三

川崎市高津区菅生2095聖マリア
ンナ医科大学内横浜市緑区美しが丘5丁目27番1
6号

②出 願 人 大平博三

横浜市緑区美しが丘5丁目27番1
6号

②発 明 者 根岸通

③代 理 人 弁理士 三枝英二 外2名
最終頁に続く川崎市高津区菅生2095聖マリア
ンナ医科大学内

②発 明 者 田中一郎

明 細 書

発明の名称 腹腔内癒着防止剤

特許請求の範囲

① アルギン酸ナトリウムの水溶液を主剤とする
腹腔内癒着防止剤。② アルギン酸ナトリウム含有量が約2~8重量
％である特許請求の範囲第1項に記載の薬剤。③ 等張液の形態で用いられる特許請求の範囲第
1項に記載の薬剤。

発明の詳細な説明

本発明は腹腔内癒着防止剤に関する。

腹腔手術に伴う腹膜癒着は、術後合併症として古
くから知られてきている。即ち腹部手術後には、
一般に腸管癒着症と称せられ、その症状は腹部牽
引痛、便秘等、他腸閉や腹部膨満を伴い、高度

になると腸管通過障害、イレウス(腸管塞圧)等
を惹起する。かかる腹部術後障害は、外科的に治
療効果を期待して手術が行われ、既存の病根が
とり除かれた後に惹起されるものであり、今日の
目覚ましい医学の発展進歩に拘らず、むしろこれ
により年々増加の傾向にあり、外科手術にとつて
ゆるがせない重大な問題である。

従来より上記癒着防止の対策として、手術方法
や薬剤投与方法が種々試みられているが、未だ満
足すべき効果を得し得る方法は全く開発されてい
ない。即ち薬剤投与方法として、腹腔内に直接注
入使用される物質例えば糖鎖系溶解物質、糖鎖系
析出防止物質、腹膜癒着部の接触防止物質(糊状
物質、油剤)等の多種多様な薬剤が試験されてき
たが之等の有効性は殆んどない。事実糖鎖系の第

解乃至析出阻止物質は、創面及び腹腔内臓器の破壊を目的としながら創面の治癒を行なわしめようとする予備を含んであり、創面の被覆層という点は考慮されておられない。また調律物質は創面を機械的に被覆しようとするものであり、血管全体に作用せず、しかも血管部の予測は困難なため、小範囲の血管制御部分には応用できても、通常惹起される腹膜血管の防止には不適である。

また現在有効であるとして用いられている物質としては、ステロイド類、ポリビニルピロリドン(PVP)、コンドロイチン硫酸などが知られているが、之等の血管防止効果も尚不安定で且つ不完全である。

本発明者らは、上記現状に鑑み、腹腔内血管の防止をより安定して且つ完全に行ない得る新しい

られ、また高分子量のもは物理的止血剤(局所止血剤)として又は内服され消化性潰瘍の止血や治癒にその効果が認められている。しかもこれは抗原性がなく、低毒性で副作用も殆んど見られない。本発明者らはこのアルギン酸ナトリウムの水溶液を開腹手術後の手術部位に直接注入する時には、これが極めて優れた血管防止効果を生じ得るという全く新しい知見から本発明を完成したものである。

本発明の腹腔内血管防止剤は、上記アルギン酸ナトリウム水溶液の形態に調製され用いられる。アルギン酸ナトリウムとしては、公知の各種分子量(重合度)を有するものをいずれも用いることができる。通常その重合度は約50~1500であるのが好ましい。また水溶液の濃度は、その重合度

血管防止用薬剤を提供することを目的として種々研究を重ねてきた結果、アルギン酸ナトリウムの水溶液が、上記目的に適合する極めて優れた血管防止効果を生じ得ることを発見した。本発明は、この知見に基づいて完成されたものである。

即ち本発明はアルギン酸ナトリウムの水溶液を主剤とする腹腔内血管防止剤に係る。

本発明薬剤の有効成分化合物とするアルギン酸ナトリウムは、昆布、かじめ、あらめ等の海藻類に存在し、D-マンヌロン酸とL-グルロン酸とから構成される天然多糖類のナトリウム塩であり、通常上記海藻類より希アルカリ液で抽出液精製分離される。該アルギン酸ナトリウムは、種々の重合度を有する高分子物質であり、このうち比較的分子量のものは従来より血漿増量剤として用い

等により若干異なるが、通常約2重量%以上で本発明薬剤の効果を生じ得る。好ましい濃度としては約2~8重量%とするのがよい。また本発明薬剤は、好ましくは体液と等張とされる。この等張化は通常の等張化剤例えば生理食塩水溶液、リンゲル液、ロック液等に用いられる物質又はその溶液を用いて行なうことができ、これによつて溶血反応や腹水の増加等のおそれを完全に回避できる。更に本発明薬剤は、通常の方法に従つて滅菌処理や製剤化することもできる。

本発明薬剤は、これを腹腔内血管防止に用いられるに当つては、公知のこの種防止剤と同様に、開腹手術後の開腹部位に、本発明薬剤が該部位全般に均一にいきわたるように入注される。その適用量は、開腹部位及びその広さ(面積)に応じて適宜

に決定すればよく、開腹部位全般に適用がいきわたる限り限定内ではない。通常の開腹手術の場合好ましくは約30~300ml、より好ましくは50~200mlの開腹とすることができる。

かくして本発明薬剤の施行によれば、手術により開腹され、雰囲気中に暴露され乾燥や手術器具等との接触等の刺激による腹腔内血管の発生を、常に安定して且つ確実に防止することができる。従つて本発明薬剤は、外科手術をより安全に行なうことを可能とするものであり、その価値は非常に高い。

以下本発明腹腔内血管防止剤につき行なわれた試験例を挙げ、本発明を更に詳しく説明する。

試験例1

ウィスター系ラット(200~250g)を用い、

果を併記する。

第 1 表

NO	供 試 薬 剤	供試動物数	血管発生率(%)
1	Al-Na 8wt% 1 ml	30	3.3
2	“ 6 “ 1 ml	10	0
3	“ 5 “ 1 ml	10	0
4	“ 4 “ 1 ml	10	0
5	“ 3 “ 1 ml	10	0
6	“ 2 “ 1 ml	10	0
7	“ 2 “ 0.5 ml	10	10
8	“ 1 “ 1 ml	10	30
9	ステロイド 1 ml	34	12
10	(無処置対照群)	53	89

ライアン(RYAN)法に準じて行なわれた。即ち供試動物を開腹後、腹腔出血を限定的に止血空気を用いて5分間乾燥させる。次いで大腸静脈より腹腔内血液2mlを採血し、これを腹腔内に注入する。その後黒州水により所定濃度に希釈したアルギン酸ナトリウム(Al-Na)の所定量を同様に腹腔内に注入し、開腹部を縫合して手術を完了する。一週間後に再度開腹して腹腔内血管の発生状況を観察する。血管発生匹数をかぞえ、血管発生率(発生匹数/供試匹数×100)を求める。結果を下記第1表に示す。

また第1表にはコントロール(無処置対照群)として何らの薬剤も用いなかつた場合及び比較のため従来より最も優れた血管防止剤のひとつとして知られるステロイドの10ml液を用いた場合の結果

上記第1表よりアルギン酸ナトリウム水溶液は、2~8重量%濃度(NO1~7)において顕著な血管防止効果を示し得ることが判る。また之等は何らの出血も認められなかつたが、アルギン酸Na 1重量%水溶液では出血が認められた。

また公知のステロイドは、優れた血管防止効果を示すが、これは腹膜炎やイレウス等の合併症を併発することが知られている。従つて上述各供試薬剤につき、別途にエリス(Ellis)法に従う下記試験を行つた。即ち開腹後、回盲部口側20cmの部位で腸間膜血管を結紮し、2.5cmの虚血腸管を生じさせた後、同時に大腸をさきつけ、その後供試薬剤10mlを注入して、開腹部を縫合して1週間放置し、1週間後開腹して血管発生率及び開腹部の創傷治癒状況を観察した。

その結果と配合1～6及び9では、いずれも副作用発生率に変化はなかつたが、配合9（比較）では腹腔炎及びイレウスの併発が認められたのに対し、配合1～6（本発明）では何らの合併症も見られず、副溶菌症に発症を要さないことが判つた。

また之等配合1～6の使用は、2週間後の臨床検査でも全く異常を認めなかつた。

以下本発明薬剤の調製例を挙げる。

製剤例1

アルギン酸ナトリウム5gを0.62%食塩水に溶解して5%アルギン酸ナトリウム懸液を調製する。これを日本薬局方一般試験法、滅菌法に従い滅菌して、本発明の腹腔内癒着防止剤を得る。

このものは、上記試験例1と同一試験により癒着発生率0%（供試動物10匹につき癒着を認め

ず）を示し、また何らの副作用及び副溶菌症発症をも示さないことが確認された。

製剤例2

アルギン酸ナトリウム3gをリンゲル液81mlに加えて溶かし、これに注射用黒酢水を加え、全量を100mlとし、製剤例1と同様にして滅菌して3%アルギン酸ナトリウム懸液を得る。

このものは、上記試験例1と同一試験の結果、癒着を認めず、また何らの副作用等をも認めなかつた。

（以上）

代理人 弁護士 三 枝 英 二

第1頁の続き

②発明者 飯島登

川崎市高津区菅生2095聖マリア
ンナ医科大学内

①出願人 共成製薬株式会社

小樽市奥沢1丁目25番18号

BEST AVAILABLE COPY